Archive of SID

مجله دانشکده
دندانپزشکی اصفهان
۱۳۹۵؛ ۱۲(۴): ۴۴۵ تا ۴۴۴

مروری بر اثرات درمانی پروتئین نوترکیب GM-CSF (داروی مولگراموستیم)

فائزه خزیمه [۱]
زهرا گلستان‌نژاد [۲]
هژیر یوسف‌شاهی [۳]
محسن دوست‌محمدی [۴]
سعید سیفی [۵]
شاهین گوانجی [۶]

۱: دانشیار، مرکز تحقیقات دندان‌پزشکی، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲: استادیار، مرکز تحقیقات دندان‌پزشکی، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳: دانشجوی دندان‌پزشکی، کمیته‌ی پژوهش‌های دانشجویان، دانشکده‌ی دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۴: کارشناس ارشد، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
۵: دانشجوی دندان‌پزشکی، کمیته‌ی پژوهش‌های دانشجویان، دانشکده‌ی دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۶: **نویسنده مسؤول:** کارشناس ارشد، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران. Email: shahin.gavanji@yahoo.com

چکیده

مقدمه: مهم‌ترین استفاده از فناوری دی‌ان‌ای نوترکیب (Recombinant DNA) جهت تولید داروهای خاص، از جمله پروتئین نوترکیب GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor) (فاکتور رشد گرانولوسیتی- مونوسیتی انسانی یا مولگراموستیم) است، که دارای کاربرد زیادی جهت کاهش عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی و افزایش سطح سیستم ایمنی بدن می‌باشد. درمان آبسه‌ی دندان در افراد تحت شیمی‌درمانی، از مهم‌ترین کاربردهای این دارو در دندان‌پزشکی است. همچنین GM-CSF از داروهای کلیدی جهت درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی ناحیه‌ی دهان می‌باشد. در این مقاله، کاربردهای داروی نوترکیب مولگراموستیم در درمان بیماری‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت.

شرح مقاله: در این مقاله‌ی مروری با جستجو در منابع و مقالات موجود در پایگاه علمی ISI Web of Science و PubMed به کمک موتور جستجوگر Google Scholar مقالات مرتبط بین سال‌های ۱۹۷۳ تا سال ۲۰۱۴ میلادی جمع‌آوری گردید و در مدت زمان ۸ ماه مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. از مقالات با موضوع اثرات درمانی پروتئین نوترکیب GM-CSF در درمان بیماری‌ها جهت نوشتن این پژوهش استفاده شد.

نتیجه‌گیری: توانایی فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی- مونوسیتی انسانی (GM-CSF)، جهت تحریک تولید گرانولوسیت و ماکروفاژ در شرایط کلینیکی (in vivo) نشان می‌دهد، تجویز GM-CSF می‌تواند از نظر بالینی باعث افزایش تعداد نوتروفیل‌ها و بالا بردن سطح سیستم ایمنی پس از آسیب‌هایی که توسط بیماری‌هایی مانند سندرم میلودیسپلاستیک و یا آسیب‌های ناشی از داروهایی که در طی شیمی‌درمانی به کار می‌روند، گردد. همچنین با توجه به کاربرد درمانی وسیع GM-CSF در بالا بردن سیستم ایمنی، می‌توان این دارو را به عنوان یکی از فاکتورهای مهم در درمان آبسه‌ی دندان در افراد تحت شیمی‌درمانی معرفی نمود.

کلید واژه‌ها: دارویی، مروری، فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی - مونوسیتی انسانی.

تاریخ ارسال: ۹۵/۳/۱ تاریخ اصلاح: ۹۵/۷/۳ تاریخ پذیرش: ۹۵/۷/۶

استناد به مقاله: خزیمه ف، گلستان‌نژاد ز، یوسف‌شاهی ه، دوست‌محمدی م، سیفی س، گوانجی ش: مروری بر اثرات درمانی پروتئین نوترکیب GM-CSF (داروی مولگراموستیم). مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان، ۱۳۹۵، ۱۲(۴)، ۴۴۵-۴۵۶.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

پروتئین‌ها، در بدن دارای نقش بسیار مهم و گسترده‌ای در فرایندهای زیستی، از قبیل انتقال مواد به درون سلول‌ها و بیرون از آن، تشکیل گیرنده‌ها (receptor)، تسریع واکنش‌های بیوشیمیایی و فرایند علامت‌دهی هستند. در مطالعات پزشکی، استفاده از پروتئین‌های نوترکیب به صورت محلول، بسیار مورد استفاده قرار گرفته است. پروتئین‌های نوترکیب نسبت به سایر پروتئین‌ها، دارای مزیت‌هایی هستند. یکی از این مزیت‌ها آن است که نسخه‌ی کپی و بازنویسی شده از ژن انسانی، می‌تواند همانند پروتئین طبیعی بدن به‌طور اختصاصی عمل نماید. همچنین پروتئین‌های نوترکیب، به‌طور مؤثرتر و با هزینه‌ی کمتر و با فراوانی بیشتری تولید می‌شوند (۱، ۲). ایده‌ی DNA (Deoxyribonucleic Acid) نوترکیب برای نخستین بار توسط Peter Lobban دانشجوی گروه بیوشیمی در دانشگاه استنفورد آمریکا مطرح شد و در سال‌های ۱۹۷۲ و ۱۹۷۳ اولین پژوهش با تکنولوژی DNA نوترکیب با موفقیت انجام گرفت (۵-۳). تکنولوژی DNA نوترکیب در سال ۱۹۷۴ توسط دو پژوهشگر دانشگاه استنفورد آمریکا به نام‌های Stanley N. Cohen و Herbert W. Boyer ثبت اختراع شد و این اختراع بسیار مهم در سال ۱۹۸۰ برنده‌ی جایزه‌ی ویژه‌ی اختراعات گردید (۶). نخستین دارو با استفاده از تکنولوژی نوترکیب، انسولین انسانی بود که بسیار مورد توجه قرار گرفت (۷). پس از آن تحقیقات دیگری منجر به تولید داروهای جدید نوترکیب شد. نوترکیبی DNA عبارتست از تولید توالی از DNA به روش مصنوعی و انتقال این توالی به میزبان‌هایی که به طور طبیعی فاقد این ژن هستند و زمانی که DNA نوترکیب در سلول میزبان شروع به تکثیر نماید و تعداد کپی‌های آن توالی با استفاده از سیستم همانندسازی سلول میزبان افزایش یابد، در اصطلاح کلونینگ ژن نامیده می‌شود. در مرحله‌ی اول تولید DNA نوترکیب ژن مورد مطالعه از نظر عملکرد، جایگاه و توالی در سلول میزبان مورد بررسی قرار می‌گیرد و با استفاده از تکنیک‌های خاص، این ژن از سلول طبیعی خود استخراج می‌شود و جهت انتقال به سلول میزبان در حامل خاص قرار می‌گیرد. این روش در رشته‌های مختلف کاربرد دارد و با استفاده از آن می‌توان قطعه‌ای از ژنوم موجودات مختلف را به صورت هدفمند به موجودی دیگر انتقال داد. در حال حاضر از DNA نوترکیب در رشته‌های بیوتکنولوژی، داروسازی و صنایع غذایی استفاده می‌شود، اما مهم‌ترین استفاده از این روش در تولید داروهای خاص می‌باشد (۸). تولید اکثر داروهای نوترکیب در سلول‌های پروکاریوتی به سلول‌های یوکاریوتی به علت هزینه‌های کم، ترجیح داده می‌شوند و در این میان، باکتری‌ها نقش مهمی را ایفا می‌نمایند (۹). در حال حاضر داروهای متعددی با تکنیک DNA نوترکیب تولید و به بازار عرضه شده است و تحقیق برای کشف داروهای جدید جهت درمان بیماری‌های خاص کماکان ادامه دارد. در سال ۱۹۷۴ دو محقق به نام‌های گلود (Glode) و کلاین (Cline) اعلام کردند که فاکتوری توسط فیتوهماگلوتینین (phytohemaglutinin) انسانی بیان می‌شود که دارای توانایی جهت تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) می‌باشد، فاکتور رشد گرانولوسیتی- مونوسیتی انسانی (GM-GSF) برای اولین بار در محیط کشتی که سبب تحریک سلول‌های نابالغ هپاتوسیت (hepatocytes) به تکثیر و تمایز به گرانولوسیت‌های بالغ (mature granulocyte) و ماکروفاژها شد، شناسایی گردید (۱۰). سپس این فاکتور مدتی بعد از ریه‌ی موش جدا و مورد بررسی قرار گرفت و در سال‌های بعد GM-GSF موشی کلون و پروتئین نوترکیب این سایتوکاین به صورت موشی تولید شد. GM-GSF نوترکیب موشی دارای ۱۴۱ آمینو اسید بود که ۱۲۷ آمینو اسید آن نقش دارویی داشت. در سال ۱۹۸۴ برای نخستین بار GM-GSF انسانی از سلول‌های لنفوسیت T (T-cells) انسانی کلون شد و در سال‌های بعد cDNA انسانی و موشی را به طور جداگانه کلون شدند. نتایج نشان داد که پروتئین‌های نوترکیب تولید شده توسط

www.SID.ir

Archive of SID

هر دو ژن، دارای ۱۲۷ آمینو اسید جهت تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز بود و این دو ژن ۵۴ درصد با یکدیگر تشابه داشتند (۱۱). پروتئین GM-GSF دارای کاربرد زیادی در کاهش عوارض ناشی از شیمی‌درمانی و افزایش سیستم ایمنی بدن می‌باشد.

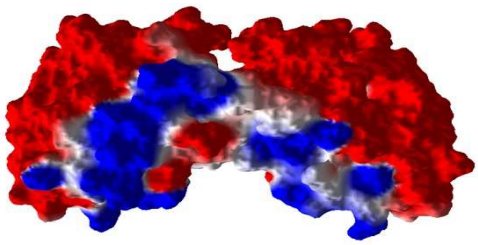
با توجه به این امر که این ترکیب دارای اثرات قابل ملاحظه‌ی درمانی بوده و تاکنون مطالعه‌ای به صورت جامع به جمع‌آوری و مقایسه‌ی داده‌ها در این زمینه نپرداخته است، مطالعه‌ی حاضر با هدف جمع‌آوری و مقایسه‌ی داده‌ها در زمینه‌ی کاربردهای داروی نوترکیب مولگراموستیم در درمان بیماری‌های مختلف طراحی و اجرا گردید.

شرح مقاله

در مرحله‌ی نخست انجام این تحقیق، مقالات در مورد فاکتور رشد گرانولوسیتی- مونوسیتی انسانی و پروتئین‌های نوترکیب که در پایگاه علمی ISI Web of Science و PubMed نمایه شده است به کمک موتور جستجوگر Google Scholar در کتابخانه‌ی دانشگاه آزاد اسلامی خوراسگان اصفهان جمع‌آوری شد. به منظور یافتن مقالات از کلید واژه‌های Molgramostim، GM-CSF، Effects، Treatment و Properties با ترکیب‌های مختلف استفاده گردید. در مرحله‌ی دوم، مقالات مرتبط با این تحقیق بین سال‌های ۱۹۷۳ تا سال ۲۰۱۴ میلادی جمع‌آوری گردید و در مدت زمان ۸ ماه مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. در این مقاله به مروری بر اثرات درمانی پروتئین نوترکیب GM-CSF با تمرکز بر بدخیمی‌ها پرداخته شده است.

بیولوژی مولکولی فاکتور رشد گرانولوسیتی- مونوسیتی انسانی (GM-CSF)

فاکتور رشد گرانولوسیتی- مونوسیتی انسانی (GM-CSF)، گلیکوپروتیینی با وزن ملکولی ۱۴/۴۷۷ kDa می‌باشد. اندازه‌ی ژن GM-CSF انسانی ۲/۵ Kb است و ژن رمزگذار GM-CSF دارای ۴۳۵ جفت باز می‌باشد. این ژن بر روی بازوی بزرگ کروموزوم شماره‌ی ۵ قرار دارد (5q31.1) و متشکل از ۴ اگزون (توالی‌هایی از DNA که پس از تشکیل RNA در ساختار RNA موجود بوده) می‌باشد (۱۲، ۱۳). این پروتئین باعث تحریک، تکثیر و تمایز سلول‌های زاینده‌ی گرانولوسیت و ماکروفاژ می‌شود (۱۶-۱۴). از ۴۳۵ جفت باز ۵۱ نوکلئوتید اولیه‌ی آن، کد کننده ۱۷ آمینو اسید مربوط سیگنال پپتید پروتئین هستند و ۳۸۴ نوکلئوتید کد کننده ۱۲۷ آمینو اسید پروتئین GM-CSF می‌باشد (۱۷، ۱۸) (شکل ۱). سیگنال پپتید متصل به پروتئین GM-CSF در انتقال آن به سطح سلول در میزبان‌های یوکاریوتی نقش دارد و پس از انتقال پروتئین، از آن جدا می‌شود (۱۷، ۱۸). شماره‌ی دستیابی نوکلئوتید در پایگاه PubMed برابر NM_000758 و شماره‌ی دستیابی پروتئین hGM-CSF در سایت UniProtKB/Swiss-Prot برابر با P04141 می‌باشد (شکل ۱، ۲). این پروتئین با نام CSF2 فاکتور تحریک کننده‌ی کلنی (Colony Stimulating Factor) نیز شناخته می‌شود و دارای ۴ اسید آمینه‌ی سیستئین است که تشکیل ۲ پیوند دی‌سولفید بین اسید آمینه‌های شماره‌ی (۷۱-۱۱۳) و (۱۰۵-۱۳۸) را می‌دهد که برای فعالیت زیستی این پروتئین، نقش مهمی را ایفا می‌نمایند (۱۹، ۲۰). گیرنده‌ی پروتئین GM-CSF از دو زیر واحد آلفا و بتا تشکیل شده است. اتصال GM-CSF به زیر واحد آلفا با میل پیوندی پایین می‌باشد، اما اتصال زیر واحد بتا دارای قدرت بالاتری نسبت به زیر واحد آلفا گیرنده می‌باشد، ولی زمانی اتصال قوی پروتئین با گیرنده برقرار می‌شود که هر دو زیر واحد به صورت توأم به گیرنده متصل شوند (۲۱، ۲۲).



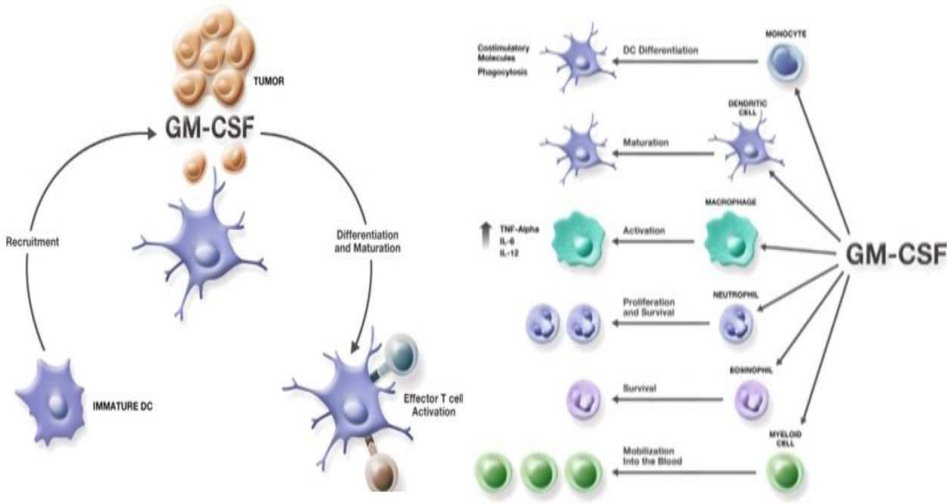
شکل ۱: ساختار سه بعدی پروتئین GM-CSF، آبی: نواحی دارای بار منفی، سفید: نواحی خنثی و قرمز: نواحی دارای بار مثبت

www.SID.ir

Archive of SID

نقش GM-CSF در تکثیر (Proliferation) و تمایز سلول‌های ایمنی

لکوسیت‌ها یا سلول‌های سفید خون بر اساس نوع گرانول‌های موجود در سیتوپلاسم و شکل هسته، به دو گروه گرانولوسیت‌ها (Granulocytes) یا پلی‌مورفونوکلئرها یا چند هسته‌ای‌ها و آگرانولوسیت‌ها (Agranulocytes) یا تک هسته‌ای‌ها تقسیم می‌شوند. پروتئین GM-CSF بر روی تکثیر و تمایز سلول‌های گرانولوسیت و ماکروفاژها (Macrophages) نقش دارد. گرانولوسیت‌ها شامل نوتروفیل‌ها (Neutrophils)، ائوزینوفیل‌ها (Eosinophils) و بازوفیل‌ها (Basophils) می‌باشند (۱۱، ۲۳). سلول‌های نوتروفیل، بین ۶۰ تا ۷۰ درصد لکوسیت‌های در گردش را تشکیل می‌دهند و سلول‌هایی با عمر کوتاه می‌باشند. تعداد نوتروفیل‌ها در پاسخ به یک عفونت باکتریایی افزایش می‌یابد این سلول‌ها دارای خاصیت فاگوسیته کردن باکتری‌ها و سایر ذرات کوچک هستند (۲۴، ۲۵). از دیگر سلول‌هایی که در گروه گرانولوسیت‌ها قرار می‌گیرند، ائوزینوفیل‌ها هستند که تعداد آنها به مراتب کمتر از نوتروفیل‌ها بوده و تنها ۲ تا ۴ درصد لکوسیت‌های خون طبیعی را شامل می‌شوند. افزایش تعداد ائوزینوفیل‌ها در خون، در واکنش آلرژیک و عفونت‌ها انگلی دیده می‌شود (۲۶) و آخرین سلول‌ها از گروه گرانولوسیت‌ها، بازوفیل‌ها هستند که کمتر از ۱ درصد لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند. بازوفیل‌ها نقش بسیار مهمی در بعضی از واکنش‌های آلرژیک ایفا می‌نمایند (۲۷، ۲۸). از فعالیت‌های دیگر پروتئین GM-CSF، تکثیر و تمایز سلول‌های ماکروفاژ می‌باشد، این سلول‌ها گروهی از آگرانولوسیت‌ها هستند. برای تولید ماکروفاژها در ابتدا سلول‌های سیستم مونوسیتی از سلول‌های اولیه‌ی مغز استخوان (Progenitor) منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها از CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage) مشتق شده و به فرم CFU-M تمایز یافته و در مسیر تکاملی به منوسیت و ماکروفاژ تبدیل می‌شوند (شکل ۲). سلول منوسیت بعد از عبور از دیواره‌های مویرگی و نفوذ به بافت‌ها، تحت تأثیر GM-CSF به ماکروفاژ بافتی تبدیل می‌گردد. ماکروفاژها بر اساس قرار گرفتن در بافت‌های مختلف، نام‌گذاری می‌شوند و به نام هیستیوسیت (Histiocytes) در بافت همبند، سلول کوپفر (Kupffer) در سینوزوئیدهای کبدی و استئوکلاست (Osteoclast) در استخوان و سلول‌های میکروگلیال (Microglial) در سیستم اعصاب شناخته می‌شوند. مهم‌ترین عمل نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها فاگوسیتوز یا بیگانه‌خواری است که به معنی خوردن عامل مهاجم می‌باشد و روندی است که سلول را قادر می‌سازد باکتری‌ها را از بین ببرد (۲۷، ۲۸).



شکل ۲: تأثیر ایمونولوژیک GM-CSF بر روی سلول‌های نابالغ

www.SID.ir

Archive of SID

در شکل سمت راست تأثیر بالغ‌سازی، فعال‌سازی، تمایز و تکثیر GM-CSF بر انواع مختلف سلول‌های مونوسیت، دندرتیک، ماکروفاژ، نوتروفیل و بازوفیل را نشان می‌دهد. در شکل سمت چپ به مسیر فعال‌سازی سلول‌های دندرتیک به صورت اختصاصی اشاره گردیده است. سلول‌های دندرتیک نابالغ پس از برخورد با سلول‌های سرطانی تحت تأثیر GM-CSF متمایز و بالغ می‌گردند (۲۹).

نقش درمانی پروتئین GM-CSF انسانی

پروتئین GM-CSF نوترکیب به میزان زیادی در مطالعات بالینی جهت درمان انواع مختلف بیماری‌ها از جمله، بدخیمی و بیماری‌های خونی مورد استفاده قرار گرفته و یکی از موفقیت‌آمیزترین داروهای بیولوژیک بوده است. این پروتیین در ساخت واکسن‌های ضد توموری نیز کاربرد دارد. مهم‌ترین کاربردهای این دارو در دندان‌پزشکی شامل درمان آبسه‌ی دندان در افراد تحت شیمی‌درمانی و درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و یا رادیوتراپی ناحیه‌ی دهان می‌باشد. در قسمت زیر به شرح موارد مذکور پرداخته می‌شود.

GM-CSF در درمان بیماری‌های خونی و احیای سیستم ایمنی بدن

فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت- ماکروفاژ (GM-CSF) یکی از تنظیم کننده‌های مهم در تکثیر و تمایز پیش‌سازهای میلوئید می‌باشد و سبب افزایش عملکرد گرانولوسیت‌های بالغ و فاگوسیت‌های منونوکلئر می‌شود. روش‌های متداول درمان بدخیمی مانند شیمی‌درمانی (Chemotherapy) سبب آسیب سلول‌های ایمنی شده و نیاز به داروهایی جهت بازگرداندن سیستم ایمنی به حالت نرمال می‌باشد. GM-CSF در تحریک تولید و تکامل لکوسیت‌ها تأثیر قابل توجهی داشته و باعث احیای سیستم ایمنی می‌شود (۳۰، ۳۱). از GM-CSF برای تضعیف اثرات میلوساپرسیو شیمی‌درمانی در بدخیمی‌های هماتوپویتیک و تومورهای توپر (Solid) استفاده می‌گردد (۲۱). مولگراموستیم (Molgramostim) فرم دارویی این پروتئین نام دارد که با نام‌های تجاری دیگری همچون Leucogen و Leucomax در بازارهای دارویی شناخته می‌شود. از این دارو جهت درمان نوتروپنی در بیمارانی که داروهای شیمی‌درمانی تضعیف کننده‌ی مغز استخوان دریافت می‌کنند و کاهش دوره‌ی نوتروپنی در بیمارانی که تحت عمل پیوند مغز استخوان هستند، استفاده می‌گردد. در تحقیقات انجام شده، نتایج این دارو در بیماران مبتلا به سرطان سینه، جهت افزایش سیستم ایمنی بسیار مؤثر بوده است (۱۹، ۳۲). همچنین این پروتئین برای احیای سیستم خون‌ساز بدن به دنبال عوارض و آسیب‌هایی که توسط بیماری‌های خونی مانند سندرم میلودیسپلاستیک به سلول‌های ایمنی بدن وارد می‌شود به کار می‌رود (۳۳، ۳۴). پروتئین GM-CSF دارای اثر ضد آپوپتوزی بر بسیاری از سلول‌های بنیادی خون‌ساز، با استفاده از فعال کردن مسیرهای داخل سلولی می‌باشد. برای مثال GM-CSF از آزاد شدن خودبه‌خودی سیتوکروم c در مسیر آپوپتوزیس وابسته به میتوکندری در سندرم میلودیسپلاستیک سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز جلوگیری می‌کند (۳۵، ۳۶). به تازگی پروتئین GM-CSF نوترکیب، جهت درمان انواع مختلف بیماری‌های خونی از جمله سندرم میلودیسپلاستیک و درمان نوتروپنی در بیماران تحت شیمی‌درمانی و همچنین کاهش دوره‌ی نوتروپنی در بیماران تحت عمل پیوند مغز استخوان مورد استفاده قرار گرفته و یکی از موفقیت‌آمیزترین داروهای بیولوژیک بوده است (۳۳).

GM-CSF در تکنولوژی ساخت واکسن ضد توموری

واکسن‌های ضد توموری، نوعی از DNA واکسن‌ها هستند که پس از انتقال به بدن پستانداران DNA تزریق گردیده، وارد سلول‌های آن‌ها شده و رونویسی می‌شود. محصولات ژن رونویسی شده، باعث تحریک سیستم ایمنی میزبان علیه بدخیمی می‌گردد. نخستین DNA واکسن در سال ۱۹۹۳ با

www.SID.ir

Archive of SID

استفاده از قطعه‌ای از ژنوم ویروس آنفلوآنزا به عنوان اولین ایمونوژن، مورد تحقیق قرار گرفته شد و از آن زمان تاکنون تحقیقات بسیار زیادی بر روی DNA واکسن‌ها و افزایش عملکرد آنها انجام شده است. در حال حاضر این نوع واکسن‌ها جهت مهار بیماری‌های خاص به عنوان نسل سوم واکسن‌ها مورد توجه قرار گرفته که با استفاده از آن توانسته‌اند باعث تحریک ایمنی سلولی و ایمنی هومورال شوند (۳۷). به علت اثر پایین این دسته از واکسن‌ها بر ایمنی‌زایی، استفاده از عواملی مانند درمان کمکی (Adjuvant) می‌تواند باعث افزایش اثر آنها شود (۳۸). از میان درمان‌های کمکی می‌توان به سیتوکین‌ها جهت افزایش سطح ایمن‌زایی DNA واکسن، اشاره نمود (۳۸). استفاده از درمان‌های کمکی (Adjuvant) مثل GM-CSF، باعث افزایش سطح ایمن‌زایی و کارایی بالاتر DNA واکسن‌ها نسبت به واکسن‌های بدون درمان کمکی (Adjuvant) می‌شود (۳۹).

مطالعات اولیه نشان داد که GM-CSF به عنوان یک درمان کمکی (Adjuvant) واکسن ضد توموری باعث تحریک هر دو نوع ایمنی سلولی و هومورال می‌شود. این فاکتور سبب آغاز تکثیر، تمایز و فعال‌سازی ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های ارایه کننده‌ی آنتی‌ژن و تا اندازه‌ای سلول‌های T می‌شود. این خواص به صورت مشخص GM-CSF را به یک درمان‌گر کمکی (Adjuvant) تبدیل کرده است. مکانیسم‌های متعددی در مورد نقش درمان‌های کمکی (Adjuvant) GM-CSF در واکسن ضد توموری مطرح شده که در این قسمت به شرح آن پرداخته می‌شود. یکی از این مکانیسم‌ها این است که GM-CSF سلول‌های بدخیم را تحریک کرده و سبب بیان زیاد ژن Flt3-ligand و به دنبال آن فعالیت‌های ایمنی منطقه‌ای شامل تجمع و فعالیت سلول‌های ارایه کننده‌ی آنتی‌ژن APC (Antigen Presenting Cell) شامل سلول‌های دندریتی، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها می‌شود (۴۲-۴۰). یکی دیگر از مکانیسم‌های مطرح در نقش درمان کمکی (Adjuvant) GM-CSF افزایش ارایه‌ی آنتی‌ژن‌های توموری توسط آن می‌باشد (۴۵-۴۳). مکانیسم دیگر GM-CSF، افزایش بیان CD1 توسط GM-CSF و به دنبال آن، فعال‌سازی بیشتر سلول‌های کشنده NKT (Natural Killer T Cell / T) که نقش اساسی در ایمنی علیه تومور دارند می‌باشد. نکته‌ی قابل توجه این است که در سلول‌های تومور با میزان بالای بیان GM-CSF ولی نقص در CD1 ایمنی ضد توموری القا نمی‌شود. یکی دیگر از تئوری‌های مطرح در نقش ادجوانی GM-CSF القای تکثیر نوعی از سلول‌های دندریتی توسط آن است، که باعث فاگوسیتوز مواد خاصی مانند سلول‌های توموری مرده می‌شود (۴۲). مکانیسم مطرح دیگر، توانایی GM-CSF برای فعال‌سازی سلول‌های دندریتی و NKT و به دنبال آن افزایش تولید سیتوکین‌هایی مانند IL-12 است که باعث فعال‌سازی سلول‌های T CD4+ (ایمنی سلولی علیه تومور) می‌شوند (۴۰، ۴۲).

در این قسمت نقش واکسن ضد توموری ترشح کننده‌ی GM-CSF در درمان ملانوما بدخیمی ریه و بدخیمی‌های سر و گردن مورد بررسی قرار می‌گیرد (۴۵-۴۰).

واکسن ضد توموری ترشح کننده‌ی GM-CSF در درمان سرطان ریه:

یکی از روش‌های درمانی جدید کارسینوم ریه، واکسن ضد توموری است. این روش درمانی به صورت اختصاصی، سلول‌های توموری را هدف قرار داده و به این طریق سمیت غیر اختصاصی و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. یکی از واکسن‌های توموری مورد استفاده در سرطان ریه، واکسن GVAX (سلول‌های توموری ترشح کننده‌ی GM-CSF) است (۴۰، ۴۷-۴۲). اولین مطالعه‌ی GVAX بر روی بدخیمی ریه، توسط Dranoff انجام شد. او از سلول‌های توموری ریه به همراه آدنوویروس جهت انتقال ژن GM-CSF انسانی به عنوان واکسن ضد توموری استفاده کرد. نتایج مطالعه‌ی او نشان داد که واکسن، منجر به تخریب موضعی کارسینوم ریه شد، در حالی که سمیت سیستمیک

www.SID.ir

Archive of SID

نشان نداد، همچنین واکسن‌های استفاده شده توسط بیماران به خوبی تحمل شده و فقط در تعداد اندکی از آنها منجر به علایم شبه آنفولانزا گردید (۴۰). مطالعه‌ی Tian و همکاران نیز اثرات درمانی این واکسن، با حداقل بروز عوارض جانبی را نشان داد (۴۵).

واکسن ضد توموری ترشح کننده‌ی GM-CSF در درمان ملانوما:

واکسن ضد توموری ترشح کننده‌ی GM-CSF در مهار رشد ملانوما مورد مطالعه و کاربرد کلینیکی قرار گرفته است. یکی از انواع این واکسن، رده‌ی سلولی ملانوما (B16) است که تحت مهندسی ژنتیک به صورتی تغییر داده شد که توانایی ترشح GM-CSF را داشته باشد (۴۸، ۴۹). این رده‌ی سلولی به محل بدخیمی پیوند زده می‌شود. به دنبال تزریق این واکسن، میزان GM-CSF در محل تومور به تدریج بالا رفته، چندین روز بالا باقی می‌ماند و منجر به افزایش تیتر آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه سلول‌های توموری و افزایش فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک علیه این سلول‌ها می‌گردد (۴۸، ۵۰، ۵۱).

تزریق این واکسن در محل تومور در بیماران با ملانومای پیشرفته، منجر به القای نکروز حتی در ضایعات متاستاتیک می‌شود و نکروز سلول‌های توموری به دنبال فعال شدن ایمنی سلولی و هومورال رخ می‌دهد (۴۲).

یکی دیگر از این دسته‌ی واکسن‌ها، ویروس‌های هرپس یا HIV تغییر یافته‌ای هستند که GM-CSF تولید می‌کنند. مطالعات حیوانی نشان داد که تزریق مستقیم این نوع واکسن در محل تومور، منجر به تحریک پاسخ ایمنی و بهبود ملانوما شده است (۴۰، ۴۳، ۴۵، ۴۸، ۴۹، ۵۴-۵۲).

واکسن ضد توموری ترشح کننده‌ی GM-CSF در درمان بدخیمی‌های سر و گردن

استفاده از واکسن‌های ضد توموری ترشح کننده‌ی GM-CSF، یکی از روش‌های درمانی جدید در درمان بدخیمی‌های سر و گردن است. ویروس‌های تغییر یافته و تولید کننده‌ی GM-CSF یکی از انواع این واکسن‌ها می‌باشند. این ویروس‌ها ترجیحاً در سلول‌های تومور رپلیکاسیون پیدا کرده و منجر به لیز آنها می‌شوند، در حالی‌که بر سلول‌های نرمال تأثیر کمی دارند (۵۰، ۵۱). در یک مطالعه‌ی آزمایشگاهی سیتوتوکسیسیتی و رپلیکاسیون این نوع واکسن (آدنوویروس تولید کننده‌ی GM-CSF) بر سلول‌های توموری با منشأ سر و گردن سلول‌های نرمال مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد که این ویروس به طور واضح در سلول‌های توموری رپلیکاسیون پیدا کرده و میزان بالایی GM-CSF تولید می‌کند و باعث کشته شدن سلول‌های توموری می‌شود، در حالی‌که در سلول‌های نرمال به‌طور ضعیف تکثیر شده و میزان بسیار کمتری GM-CSF تولید می‌کند و همچنین برای سلول‌های نرمال مناسب (Safe) می‌باشد (۵۰). در یک مطالعه‌ی حیوانی نیز نشان داده شد که تزریق واکسن (آدنو ویروس تولید کننده‌ی GM-CSF) به داخل تومور، باعث مهار رشد تومور و همچنین تولید میزان بالایی از GM-CSF داخل بافت توموری و همچنین خون گشته GM-CSF، ترشح شده باعث تحریک ایمنی سلولی و هومورال کلیه‌ی تومور می‌گردد (۴۰، ۵۵).

در فاز اول و دوم یک مطالعه‌ی کلینیکی، تزریق داخل توموری واکسن (ویروس هرپس ترشح کننده‌ی GM-CSF) به عنوان درمان همراه با کمورادیوتراپی در بیماران مبتلا به SCC (Squamous-Cell Carcinoma) سر و گردن در مرحله‌ی بالینی III یا IV مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که این روش درمانی به خوبی تحمل شده و باعث بهبود موضعی می‌شود، همچنین احتمال عود ضایعه را کاهش می‌دهد (۵۶).

در مطالعه‌ی دیگری نیز تزریق ویروس هرپس تولید کننده‌ی GM-CSF به صورت داخل توموری در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن مورد بررسی قرار گرفت و

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج، بی‌خطر بودن و مؤثر بودن تزریق این واکسن را نشان داد (۵۷).

تزریق داخل توموری آدنوویروس تولید کننده‌ی GM-CSF در افراد مبتلا به بدخیمی سر و گردن عود کننده، نشان داد که واکسن مذکور دارای فعالیت بیولوژیک بوده و قابل تحمل می‌باشد (۵۸).

نقش GM-CSF در درمان موکوزیت

موکوزیت به التهاب مخاط دهان به دنبال شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی ناحیه‌ی سر و گردن اطلاق می‌شود. این ضایعه یکی از شایع‌ترین عوارض درمان‌های شیمی‌درمانی می‌باشد (۵۹). التهاب مخاط دهان ناشی از موکوزیت، ممکن است با بروز زخم‌های دهانی همراه باشد. موکوزیت، منجر به بروز درد، اختلال در تغذیه و اضافه شدن عفونت‌های ثانویه می‌گردد. در بعضی موارد، علایم آنقدر شدید است که منجر به محدودیت دوز شیمی‌درمانی می‌شود. نتایج تحقیقی در سال ۲۰۰۱ نشان داد، استفاده‌ی ترکیبی از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی برای بیماران تحت درمان بدخیمی‌های دهانی، منجر به افزایش قابل توجهی در عوارض جانبی ناحیه‌ی دهان (موکوزیت) می‌شود (۶۰). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ انجام شد، اثر پروتئین نوترکیب GM-CSF در درمان عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی در بدخیمی دهانی از سال ۱۹۹۸ تا سال ۲۰۰۱ میلادی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج این طرح نشان داد، استفاده‌ی موضعی از GM-CSF می‌تواند در درمان و پیشگیری موکوزیت دهانی مؤثر باشد (۵۷). مطالعه‌ی مروری همراه متاآنالیز Cochrane بر روی تحقیقات صورت گرفته در مورد درمان‌های موکوزیت نشان داد که استفاده از GM-CSF، یکی از درمان‌های مؤثر بر روی این عارضه می‌باشد (۶۱).

درمان آبسه‌ی دندان

مشکلات ایجاد شده در دوره‌ی شیمی‌درمانی به طور مستقیم با وضعیت مغز استخوان در ارتباط است (۶۲). کاهش شدید نوتروفیل‌ها در طی دوره‌ی شیمی‌درمانی (از عوارض داروهای شیمی‌درمانی) رخ می‌دهد (۶۳). GM-CSF یک سایتوکین است که دوره‌ی نوتروپنی را کاهش می‌دهد (۶۴). با توجه به مشکلات انجام درمان‌های دندان‌پزشکی در این دوره، این دارو می‌تواند به عنوان درمانی برای آبسه‌های دندانی مدنظر قرار گیرد که با بهبود وضعیت سلول‌های خونی از پیشرفت این شرایط جلوگیری می‌نماید. این سیتوکین بر روی تکثیر و تمایز سلول‌های گرانولوسیت و ماکروفاژها (Macrophages) نقش دارد. داروی GM-CSF یا مولگراموستیم (Molgramostim) با نام تجاری Leucogen و Leucomax به عنوان یک فاکتور محرک خون‌سازی است که به روش نوترکیبی ساخته شده است. این دارو به فرم تزریقی و در دوزهای دارویی ۰/۱۵ و ۰/۴ میلی‌گرم موجود می‌باشد. میزان دوز مورد استفاده جهت درمان، به عنوان داروی کمکی در رژیم‌های ضد نئوپلاسم بالغین با دوز ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز از راه زیر جلدی و به مدت ۷ تا ۱۰ روز تجویز می‌شود.

نتیجه‌گیری

نقش پروتئین نوترکیب GM-CSF در افزایش قدرت ایمنی به تأیید رسیده است و نشان داده شده است که این پروتئین یک فاکتور اساسی در تقویت سیستم ایمنی هومورال و سلولی از طریق افزایش قدرت تکثیر سلول‌های گرانولوسیتی و ماکروفاژی می‌باشد. استفاده از این دارو در درمان سرطان به دلیل همین ویژگی‌ها و همچنین به دلیل اثرات آن در کاهش عوارض ناشی از شیمی‌درمانی، قابل توجه است.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Berrow NS, Büssow K, Coutard B, Diprose J, Ekberg M, Folkers GE, et al. Recombinant protein expression and solubility screening in Escherichia coli: a comparative study. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2006; 62(Pt 10): 1218-26.
2. Young CL, Britton ZT, Robinson AS. Recombinant protein expression and purification: a comprehensive review of affinity tags and microbial applications. Biotechnol J 2012; 7(5): 620-34.
3. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. Proc Natl Acad Sci U S A 1972; 69(10): 2904-9.
4. Lobban PE, Kaiser AD. Enzymatic end-to end joining of DNA molecules. J Mol Biol 1973 15; 78(3): 453-71.
5. Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro.Proc Natl Acad Sci U S A 1973; 70(11): 3240-4.
6. Hughes SS. Making dollars out of DNA. The first major patent in biotechnology and the commercialization of molecular biology, 1974-1980. ISIS 2001; 92(3): 541-75.
7. Johnson IS. Human insulin from recombinant DNA technology. Science 1983; 219(4585): 632-7.
8. Brown TA. Gene cloning and DNA analysis: an introduction. 5th. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2006.
9. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G. Insulin formulations--a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2001; 5(3): 73-83.
10. Metcalf D. Control of granulocytes and macrophages: molecular, cellular, and clinical aspects. Science 1991; 254(5031): 529-33.
11. Shi Y, Liu CH, Roberts AI, Das J, Xu G, Ren G, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. Cell Res 2006; 16(2): 126-33.
12. Herry A, Douet-Guilbert N, Morel F, Le Bris MJ, Morice P, Abgrall JF, et al. Evaluation of chromosome 5 aberrations in complex karyotypes of patients with myeloid disorders reveals their contribution to dicentric and tricentric chromosomes, resulting in the loss of critical 5q regions. Cancer Genet Cytogenet 2007; 175(2): 125-31.
13. Willman CL, Sever CE, Pallavicini MG, Harada H, Tanaka N, Slovak ML, et al. Deletion of IRF-1, mapping to chromosome 5q31.1, in human leukemia and preleukemic myelodysplasia. Science 1993; 259(5097): 968-71.
14. Hamilton JA, Anderson GP. GM-CSF biology. Growth Factors 2004; 22(4): 225-31.
15. Bozinovski S, Jones JE, Vlahos R, Hamilton JA, Anderson GP. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) regulates lung innate immunity to lipopolysaccharide through Akt/Erk activation of NFkappa B and AP-1 in vivo. J Biol Chem 2002; 277(45): 42808-14.
16. Terabe M, Matsui S, Park JM, Mamura M, Noben-Trauth N, Donaldson DD, et al. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: abrogation prevents tumor recurrence. J Exp Med 2003; 198(11): 1741-52.
17. Correale P, Campoccia G, Tsang KY, Micheli L, Cusi MG, Sabatino M, et al. Recruitment of dendritic cells and enhanced antigen-specific immune reactivity in cancer patients treated with hr-GM-CSF (Molgramostim) and hr-IL-2. results from a phase Ib clinical trial. Eur J Cancer 2001; 37(7): 892-902.
18. Quittet P, Ceballos P, Lopez E, Lu ZY, Latry P, Becht C, et al Low doses of GM-CSF (molgramostim) and G-CSF (filgrastim) after cyclophosphamide (4 g/m2) enhance the peripheral blood progenitor cell harvest: results of two randomized studies including 120 patients. Bone Marrow Transplant 2006; 38(4): 275-84.
19. Balkwill FR. Cytokines in cancer therapy. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010.
20. Dexter TM, Garland JM, Testa NG. Colony-stimulating factors: molecular and cellular biology. New York, NY: Marcel Dekker; 1990.
21. Kreitman RJ, Pastan I. Recombinant toxins containing human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and either pseudomonas exotoxin or diphtheria toxin kill gastrointestinal cancer and leukemia cells. Blood 1997; 90(1): 252-9.
22. Chiba S, Shibuya K, Piao YF, Tojo A, Sasaki N, Matsuki S, et al. Identification and cellular distribution of distinct proteins forming human GM-CSF receptor. Cell Regul 1990; 1(4): 327-35.

www.SID.ir

Archive of SID

23. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. Nat Rev Immunol 2006; 6(3): 173-82.
24. Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, Kwast LM, de Boer RJ, Borghans JA, et al. In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. Blood 2010; 116(4): 625-7.
25. Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. Fundamentals of inflammation. Cambridge, UK Cambridge University Press; 2010.
26. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol 2006; 24: 147-74.
27. Schroeder JT. Basophils beyond effector cells of allergic inflammation. Adv Immunol 2009; 101: 123-61.
28. Heneberg P. Mast cells and basophils: trojan horses of conventional lin- stem/progenitor cell isolates. Curr Pharm Des 2011; 17(34): 3753-71.
29. Kaufman HL, Ruby CE, Hughes T, Slingluff CL Jr. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. J Immunother Cancer 2014; 2: 11.
30. Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Treat Rev 2006; 32(4): 289-303.
31. Clayton S. Hematopoietic stem cells and hematopoiesis. Cancer Control 2003; 10(1): 9-16.
32. Ogawa T, Kusumoto M, Kuroki S, Nagata S, Yamanaka N, Kawano R. [Adjuvant GM-CSF cytokine gene therapy for breast cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2001; 28(11): 1512-4. [In Japanese].
33. Fujimoto K, Fukuda T, Marumoto R. Expression and secretion of human epidermal growth factor by Escherichia coli using enterotoxin signal sequences. Journal of Biotechnology 1988; 8(1): 77-86.
34. Choi JK, Choi BH, Ha Y, Park H, Yoon SH, Park HC, et al. Signal transduction pathways of GM-CSF in neural cell lines. Neurosci Lett 2007; 420(3): 217–22.
35. Wei S, Liu JH, Epling-Burnette PK, Gamero AM, Ussery D, Pearson EW, et al. Critical role of Lyn kinase in inhibition of neutrophil apoptosis by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Immunol 1996; 157(11): 5155-62.
36. Yousefi S, Hoessli DC, Blaser K, Mills GB, Simon HU. Requirement of Lyn and Syk tyrosine kinases for the prevention of apoptosis by cytokines in human eosinophils. J Exp Med 1996; 183(4): 1407-14.
37. Robertson JS, Griffiths E. Assuring the quality, safety, and efficacy of DNA vaccines. Methods Mol Med 2006; 127: 363-74.
38. Gurunathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. Annu Rev Immunol 2000; 18: 927-74.
39. Oh S, Perera LP, Terabe M, Ni L, Waldmann TA, Berzofsky JA. IL-15 as a mediator of CD4+ help for CD8+ T cell longevity and avoidance of TRAIL-mediated apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(13): 5201–6.
40. Dranoff G. GM-CSF-based cancer vaccines. Immunol Rev 2002; 188: 147-54.
41. Laheru D, Biedrzycki B, Jaffee EM. Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. Methods Mol Biol 2013; 980: 175-203.
42. Soares KC, Zheng L, Edil B, Jaffee EM. Vaccines for pancreatic cancer. Cancer J 2012; 18(6): 642-52.
43. Copier J, Dalgleish A. Whole-cell vaccines: A failure or a success waiting to happen? Curr Opin Mol Ther 2010; 12(1): 14-20.
44. Jemal A, Ma J, Rosenberg PS, Siegel R, Anderson WF. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern States. J Clin Oncol 2012; 30(22): 2739-44.
45. Tian H, Shi G, Yang G, Zhang J, Li Y, Du T, et al. Cellular immunotherapy using irradiated lung cancer cell vaccine co-expressing GM-CSF and IL-18 can induce significant antitumor effects. BMC Cancer 2014; 14(1): 48.
46. Maki RG, Livingston PO, Lewis JJ, Janetzki S, Klimstra D, Desantis D, et al. A phase I pilot study of autologous heat shock protein vaccine HSPPC-96 in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. Dig Dis Sci 2007; 52(8): 1964-72.
47. Morton DL, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, O'Day SJ, Bilchik A, et al. Prolonged survival of patients receiving active immunotherapy with Canvaxin therapeutic polyvalent vaccine after complete resection of melanoma metastatic to regional lymph nodes. Ann Surg 2002; 236(4): 438-48.
48. Campoli M, Ferrone S. Tumor-induced immune suppression and immune escape. Disis ML. Editor. Immunotherapy of cancer. Berlin, Germany: Springer Science+Business Media; 2006. p. 263-84.
49. Reilly RT, Gottlieb MB, Ercolini AM, Machiels JP, Kane CE, Okoye FI, et al. HER-2/neu is a tumor rejection target in tolerized HER-2/neu transgenic mice. Cancer Res 2000; 60(13): 3569-76.

www.SID.ir

Archive of SID

50. Shen FB, Chang JH, Yang C, Li J, Guo Y, Yi B, et al. [Tumor-selective replication, cytotoxicity and GM-CSF production of oncolytic recombinant adenovirus in KH901 injection]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2007; 38(1): 31-4. [In Chinese].
51. Shilpa PS, Kaul R, Bhat S, Sultana N, Pandeshwar P. Oncolytic viruses in head and neck cancer: a new ray of hope in the management protocol. Ann Med Health Sci Res 2014; 4(Suppl 3): S178–S184.
52. Ahlers JD, Dunlop N, Alling DW, Nara PL, Berzofsky JA. Cytokine-in-adjuvant steering of the immune response phenotype to HIV-1 vaccine constructs: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and TNF-alpha synergize with IL-12 to enhance induction of cytotoxic T lymphocytes. J Immunol 1997; 158(8): 3947-58.
53. Borrello I, Pardoll D. GM-CSF-based cellular vaccines: a review of the clinical experience. Cytokine Growth Factor Rev 2002; 13(2): 185-93.
54. Simmons AD, Li B, Gonzalez-Edick M, Lin C, Moskalenko M, Du T, et al. GM-CSF-secreting cancer immunotherapies: preclinical analysis of the mechanism of action. Cancer Immunol Immunother 2007; 56(10): 1653-65.
55. Shen FB, Yang C, Lei N, Ju Q, Guo Y, Yi B, et al. [Effects of KH901, a tumor-specific oncolytic recombinant adenovirus, on antitumor and expressing GM-CSF in xenograft tumor models]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2007; 38(3): 386-90. [In Chinese].
56. Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, Hickey J, Bhide SA, Clarke PM, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. Clin Cancer Res 2010; 16(15): 4005-15.
57. Hu JC, Coffin RS, Davis CJ, Graham NJ, Groves N, Guest PJ, et al. A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. Clin Cancer Res 2006; 12(22): 6737-47.
58. Chang J, Zhao X, Wu X, Guo Y, Guo H, Cao J, et al. A Phase I study of KH901, a conditionally replicating granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: armed oncolytic adenovirus for the treatment of head and neck cancers. Cancer Biol Ther 2009; 8(8): 676-82.
59. Vokes EE, Haraf DJ, Kies MS. The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. Semin Oncol 2000; 27(4 Suppl 8): 34-8.
60. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001; 258(9): 481-7.
61. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev 2011; (4): CD000978.
62. Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1979; 48(1): 21-8.
63. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64(2): 328-40.
64. Morstyn G, Campbell L, Souza LM, Alton NK, Keech J, Green M, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1988; 1(8587): 667-72.

www.SID.ir

Archive of SID

A review on threatening effects of GM-CSF recombinant protein (Molgramostim drug)

Faezeh Khozeimeh[1]
Zahra Golestannejad[2]
Hazhir Yousefshahi[3]
Mohsen DoostMohamadi[4]
Saeedeh Sifi[5]
Shahin Gavanji[6]

1. Associate Professor, Dental Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. Assistant professor, Dental Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences , Isfahan, Iran.
3. Dental Student, Dental Students Research Center, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
4. M.S, Young Researchers and Elite Club, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.
5. Dental Student, Dental Students Research Center, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
6. **Corresponding Author:** M.S, Young Researchers and Elite Club, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran. **Email:** shahin.gavanji@yahoo.com

Abstract

Introduction: Synthesis of new drugs, including GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), is one of the most important use of recombinant DNA technology. GM-CSF is a Molgramostim drug that is widely used in order to reduce the side effects of chemotherapy and enhance the immune system. Treatment of dental abscesses in patients undergoing chemotherapy is one of the most common uses of this drug in dentistry. In addition, GM-CSF has a key role in the treatment of mucositis in patients undergoing chemotherapy and radiotherapy of the oral area. In this review, the different uses of the recombinant molgramostim drugs in treating different diseases were evaluated.

Article Explanation: In the current review paper, relevant articles were collected from ISI Web of Science and PubMed databases by using Google Scholar search engine from 1973 to 2014. The articles were analyzed for 8 months. Articles related to the effect of recombinant GM-CSF on treating disease were included in the current paper.

Conclusion: The potency of GM-CSF in inducing the production of granulocytes and macrophages in vivo shows that it can clinically increase neutrophil counts and enhance the immune system subsequent to injuries inflicted by conditions such as myelodysplastic syndrome or injuries due to chemotherapeutic agents. In addition, considering the widespread therapeutic use of GM-CSF to boost the immune system, it can be introduced as an important agent for the treatment of dental abscesses in chemotherapy patients.

Key words: GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), Review, Therapeutic.

Received: 21.5.2016 **Revised**: 24.9.2016 **Accepted:** 27.9.2016

How to cite: Khozeimeh F, Golestannejad Z, Yousefshahi H, Doost Mohamadi M, Seifi S, Gavanji Sh. A review on threatening effects of GM-CSF recombinant protein (Molgramostim drug). J Isfahan Dent Sch 2016; 12(4): 445-456.

www.SID.ir